

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

N°

THÈSE

171

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

HERMET, née DEVRIENDT Brigitte, Marie,

Née le 6 Novembre 1942, à Lille (Nord).

Présentée et soutenue publiquement le

LES ANÉMIES APRÈS EXSANGUINO-TRANSFUSION.

A propos de 12 observations de prématurés
exsanguinés pour ictère sans incompatibilité sanguine.

Président : Mr. Julien MARIE, Professeur

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6^e)

1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

HERMET, née DEVRIENDT Brigitte, Marie,

Née le 6 Novembre 1942, à Lille (Nord).

Présentée et soutenue publiquement le

LES ANÉMIES APRÈS EXSANGUINO-TRANSFUSION.

**A propos de 12 observations de prématurés
exsanguinés pour ictère sans incompatibilité sanguine.**

Président : Mr. Julien MARIE, Professeur

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6^e)
1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),
 BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),
 CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.),
 GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L.
 de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE
 (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-
 SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.),
 MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR
 VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.),
 QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.),
 TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN.....Georges BROUET

1er ASSESSEUR :.....Daniel BARGETON

2me ASSESSEUR :.....Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie.....	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques.....	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie.....	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.-F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education	
physique et aux Sports.....	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)

MM.

Biophysique médicale.....	BUGNARD (L.)
- - - - -	DOGNON (A.)
- - - - -	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale.....	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique.....	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale.....	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie.....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- - - - -	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive.....	BOYER (J.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie.....	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie.....	N...
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
- - - - -	KUSS (R.)
- - - - -	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique.....	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	LAROCHE (Cl.)
- - - - -	BRICAIRE (H.)
- - - - -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	MAURICE (P.)
Pharmacologie.....	BOISSIER (J.-R.)
- - - - -	LECHAT (P.)
Physiologie.....	BARGETON (D.)
- - - - -	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.....	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.....	N...
Thérapeutique.....	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	N...

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie.....	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique.....	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique.....	NEZELOF (Ch.)

mm.

Bactériologie.....	BARBIER (P.)
Biochimie médicale.....	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Parasitologie.....	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale.....	LOEPER (J.)
Physiologie.....	(DEJOURS (P.)
	(SCHERRER (J.)
	(KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale.....	(GOUGEROT (L.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
	(TUBIANA (M.
Radiologie médicale.....	FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

mm.

Clinique carcinologique.....	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	SOULIÉ (P.)
- - - (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
(Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- BAUMANN (J.)	
Cliniques (Cochin.....	LEGER (L.)
chirurgicales (Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
(Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
(Salpêtrière.....	SICARD (A.)
(Tenon.....	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin).....	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - - (Foch).....	PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon).....	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais).....	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)

Clinique de Génétique médicale	
(Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique	
(Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et	
syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	
(Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses	
(Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de	
l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang	
(Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système	
nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
(Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	N...
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	CONTE (M.)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climato-	
logie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédi-	
atrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique	
(Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré	
et des maladies métaboliques	
(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
(Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique	
(Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
- (Cochin)	BREGAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	
(Lariboisière)	AUBRY (M.)

mm.

Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul- ture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopé- dique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais)	POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRE (R.) (BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) (AZERAD (E.) (BOUR (H.) (CAROLI (J.) (DREYFUS (B.) (GROSSIORD (A.) (LAMBLING (A.) (LAUNAY (Cl.) (PAYET (M.)
Médecine	

MM.

Médecine.....	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Néphrologie.....	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie.....	LE BEAU (J.)
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie.....	MADURO (R.)
	(POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie.....	(ROYER (P.)
	(KREIS (B.)
Pneumo-phthisiologie.....	(MEYER (A.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie pathologique.....	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie.....	CHRISTOL (D.)
	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale.....	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Biologie médicale.....	HARTMANN (L.)
Chirurgie.....	CERBONNET (G.)
Hématologie.....	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses.....	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie.....	TARDIEU (G.)
Pédiatrie.....	ROSSIER (A.)
	(COURSAGET (J.)
Physique médicale.....	(GREMY (F.)
Physiologie.....	GIRARD (Fr.)
Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie.....	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolog.....	SCHWARTZ (D.)

1798

Secrétaire général de la

Faculté M. LEVA (J.)

Conseiller administra-

tif Mlle CHAINTRELIL (G.)

Conservateur en Chef de)

la Bibliothèque)

Conservateur du Musée)

d'Histoire de la)

Médecine) M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs.....)

Mlles DUMAITRE (P.),

) LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires.....)

Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),

) Mlles DUROZAY (M.-F.),

) ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improba-
tion.

A MON MARI

A MON FILS

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS

A Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur de Clinique médicale infantile
et de Pédiatrie sociale

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Directeur de l'Institut de Pédiatrie sociale
de la Faculté de Médecine de Paris

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de mon
respect.

A MON MAÎTRE,

Monsieur le Docteur H. BOISSIÈRE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique médicale infantile
à la Faculté de Médecine de Paris

Ex-Assistant de l'Hôpital des Enfants-Malades

Médecin de l'Hôpital du Perpétuel-Secours

Qui a inspiré le sujet de
cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de ma
reconnaissance pour la
richesse de son enseigne-
ment.

A Monsieur le Docteur R. CAGNAT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Interne des Hôpitaux privés de Paris

Assistant du Service de Pédiatrie
de l'Hôpital du Perpétuel-Secours

Qui nous a constamment
guidée de ses conseils.

LES ANÉMIES

APRÈS EXSANGUINO-TRANSFUSION

A PROPOS DE DOUZE OBSERVATIONS
DE PRÉMATURÉS EXSANGUINÉS
POUR ICTÈRE SANS INCOMPATIBILITÉ SANGUINE.

P L A N

- INTRODUCTION.
- LES OBSERVATIONS.
- COMMENTAIRES.

I- Matériel utilisé.

- = Etiologie
- = L'ictère chez les prématurés :
 - . Pourcentage chez les prématurés
 - . Etiologie et prévention
- = L'exsanguino-transfusion :
 - . Pourcentage parmi les cas d'ictère
 - . Indications
- = Tableau récapitulatif.

II- L'anémie des prématurés exsanguinés.

- A- a)- Caractéristiques de l'anémie après E.S.T.
pour ictère par incompatibilité sanguine,
chez des enfants à terme.
- b)- Caractéristiques de l'anémie simple du
prématuré.
- c)- Caractéristiques de l'anémie des préma-

turés exsanguinés pour ictère sans incompatibilité sanguine.

B- 1- L'anémie est-elle plus intense chez des prématurés après une E.S.T. ?

a)- Comparaison des taux de G.R. les plus bas.

b)- Comparaison des courbes retraçant l'évolution de la formule sanguine.

c)- Influence sur l'intensité de l'anémie du poids de naissance, de la date du terme, du nombre d'E.S.T..

2- L'anémie est-elle plus fréquente ?

3- L'influence de l'anémie sur l'état général.

III- Pathogénie.

= Causes de l'anémie du prématuré.

- Facteur médullaire.

- Facteur globulaire.

= Causes de l'anémie après E.S.T. pour incompatibilité sanguine.

= Causes de l'anémie après E.S.T. sans incompatibilité.

IV- Traitement.

= Les transfusions.

= Le fer.

= Les médications adjuvantes.

- CONCLUSION.

INTRODUCTION

Le prématuré est un nouveau-né fragile, qui vient au monde incomplètement préparé à une vie autonome. Il doit à la fois rattraper le retard qu'il a par rapport à l'enfant né à terme et s'adapter plus ou moins difficilement aux exigences de la vie extra-utérine.

Bien que la médecine moderne ait essayé, grâce aux incubateurs, de lui recréer des conditions de vie aussi voisines que possible de celles de la vie intra-utérine (isolement, température, degré d'hygrométrie, essai de stérilisation de l'atmosphère ambiante, ..), il reste soumis à une pathologie particulière parce que, chez lui, chaque centre, chaque organe, chaque système est encore immature. C'est ainsi que l'immaturité de l'appareil respiratoire est responsable des apnées qui menacent les premiers jours de sa vie, que celle de l'appareil circulatoire détermine facilement la cyanose, et que sa fragilité vasculaire peut être la cause d'hémorragies cérébro-méningées ; l'immaturité du système nerveux peut s'accompagner de troubles de la succion, de la déglutition, du rythme respiratoire, du tonus. L'immaturité hépatique, qui nous intéresse particulièrement ici, entraîne fréquemment un ictère par hyperbilirubinémie indirecte, dont l'intensité peut aboutir au redoutable ictère nucléaire, si l'exsanguino-transfusion n'est pas réalisée à temps.

Parmi les complications plus tardives de la prématuration, une place particulière revient, du fait de sa grande fréquence, à l'anémie du prématuré.

Il nous a paru intéressant de voir dans quelle mesure elle pouvait être modifiée, voire même aggravée, par l'exsanguino-transfusion. En effet, des travaux effectués chez les nouveau-nés à terre exsanguinés pour incompatibilité sanguine dans les systèmes Rhésus et ABO, il ressort qu'on voit fréquemment apparaître une anémie entre le 40^{me} et le 50^{me} jour, due à plusieurs facteurs sur lesquels nous reviendrons plus loin. Nous nous sommes donc demandé s'il en était de même pour des prématurés exsanguinés pour une cause différente : l'ypertilirubinémie indirecte par immaturité hépatique. Ceci nous a été suggéré par quelques cas d'anémie assez intense survenue chez des prématurés après exsanguino-transfusion, pratiquée pour ictère sans incompatibilité sanguine, dans le Service du Dr. BOISSIERE, à l'Hôpital du Perpétuel-Secours. Nous laisserons donc de côté nos dossiers d'E.S.T. par incompatibilité sanguine, pour nous préoccuper uniquement de l'immaturité hépatique.

Après avoir rapporté nos observations, nos commentaires porteront d'abord sur le matériel utilisé, puis sur les caractéristiques de cette anémie, que nous essaierons de comparer à celles de l'anémie simple du prématuré. Nous tenterons ensuite d'apporter quelques éclaircissements sur sa pathogénie et sur la thérapeutique que l'on peut être amené à envisager.

LES OBSERVATIONS

Parmi les nombreuses observations de nouveau-nés ictériques exsanguino-transfusés à l'Hôpital du Perpétuel-Secours, nous ne conserverons que celles des 12 prématurés qui ont été exsanguinés pour une jaunisse sans incompatibilité sanguine, et qui ont pu être suivis suffisamment longtemps.

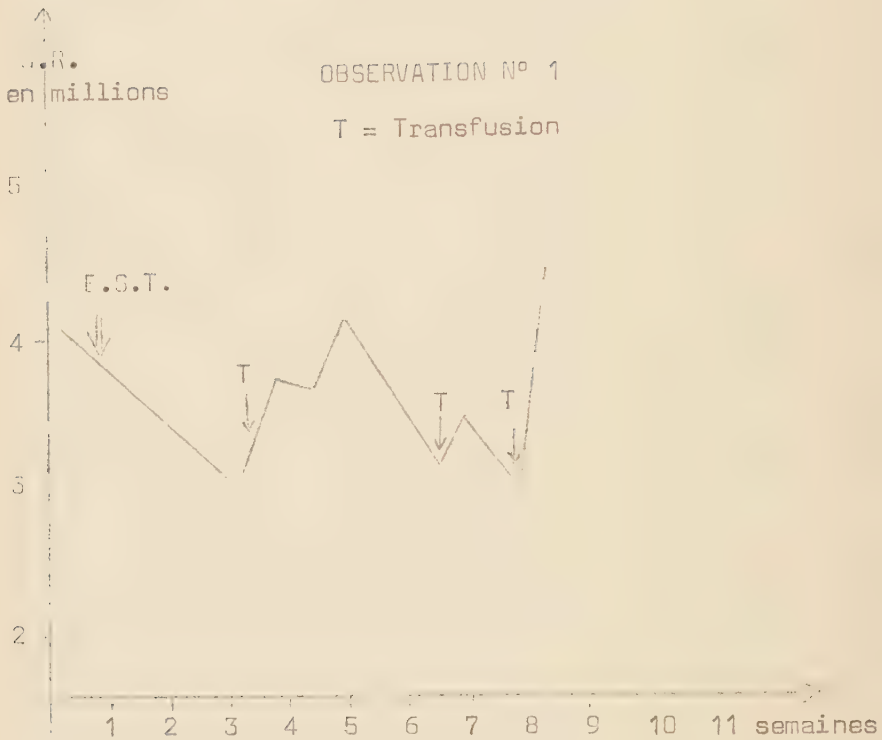
OBSERVATION N° 1

La jeune M... Sylvie est née le 31 Juillet 1963, au terme de 7 mois $\frac{1}{2}$. Elle pèse à la naissance 2.060 g. On note, dans les jours qui suivent la naissance, quelques signes d'anoxie néonatale et un ictère qui fonce progressivement. Elle est exsanguinée deux fois à partir du 5 Août, à l'âge de six jours. Le groupe sanguin du père est inconnu, la mère est du groupe A+ et l'enfant également ; le test de Coombs est négatif.

Après l'E.S.T., elle a seulement présenté une diarrhée légère à Coli 111 B₄, à l'âge de 1 mois.

La courbe de poids est satisfaisante.

Voici la courbe de l'évolution de son chiffre de globules rouges ; la flèche double indique le moment de l'exsanguino-transfusion.

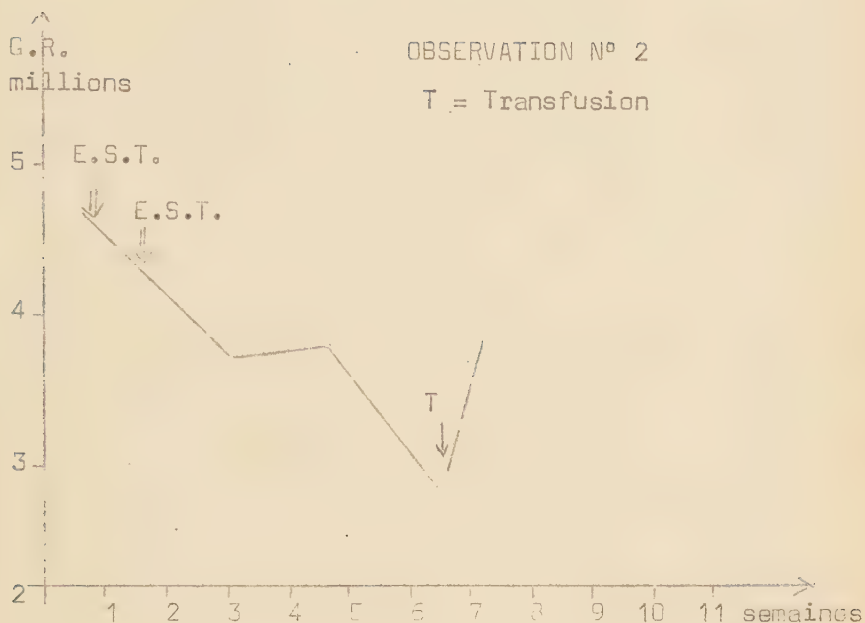


OBSERVATION N° 2

La jeune R... Ester, est née le 10 Décembre 1963, au terme de 7 mois $\frac{1}{2}$. Elle pèse à la naissance 2.170g. Un ictère progressivement croissant fait pratiquer 2 exsanguino-transfusions, au cinquième et au douzième jour (taux de bilirubine respectifs : 300 et 226 mg).

Voici la courbe de ses globules rouges (Courbe page 15).

Le groupe du père est inconnu ; la mère est O+, l'enfant également. Après l'exsanguino-transfusion,

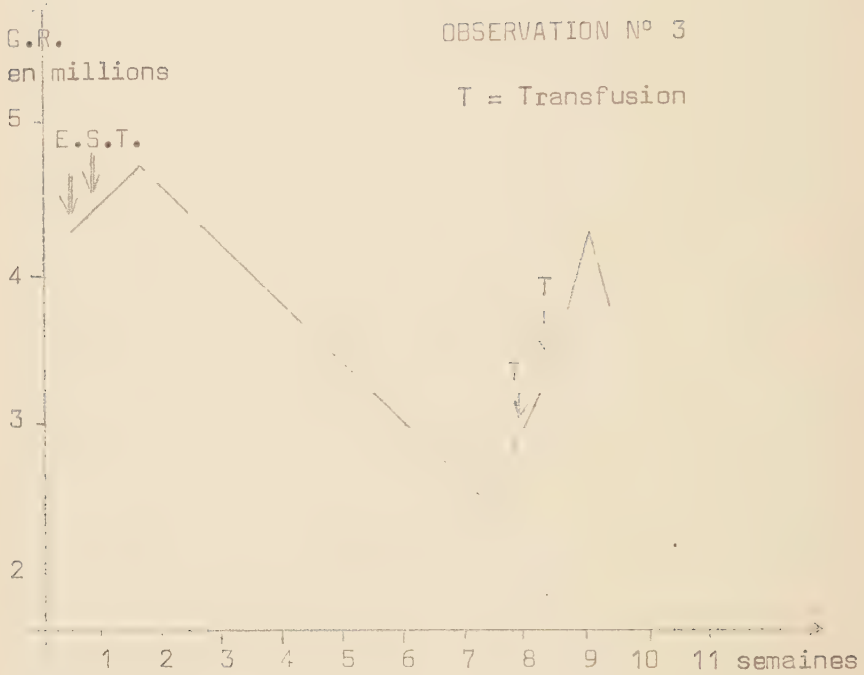


elle présente, à l'âge de 1 mois $\frac{1}{2}$, quelques troubles respiratoires (2 cas de staphylococcies pulmonaires dans la chambre). La courbe de poids est satisfaisante.

OBSERVATION N° 3

Le petit V... Pascal est né le 20 Août 1963, au terme de 7 mois $\frac{1}{2}$. Il pèse à la naissance 2.750 g. Il est exsanguiné à deux reprises, à la 83me et à la 129me heure (bilirubine 200 mg).

Le père est O-, la mère O+ et l'enfant également O+ ; un test de Coombs pratiqué est négatif. Voici la courbe de ses globules rouges :



Il n'y a rien de particulier à signaler après l'E.S.T. ; la courbe de poids est régulièrement ascendante.

OBSERVATION N° 4

La petite R... Christine est née le 28 Mars 1964, au terme de 7 mois $\frac{1}{2}$; elle pèse à la naissance 2450 g. Un ictère progressivement croissant fait pratiquer une E.S.T. à l'âge de 5 jours. Le groupe de son père est O+, de sa mère A-, et elle-même est A+ ; mais le test de Coombs pratiqué s'est révélé négatif : il semble donc que l'incompatibilité sanguine ne soit pas responsable de l'ictère. Voici la courbe de ses globules rouges :

G.R.

en millions

OBSERVATION N° 4

T = Transfusion



Après l'E.S.T., la courbe de poids se montre régulièrement ascendante. Une seule chose à signaler : une petite élévation thermique à la suite d'une transfusion.

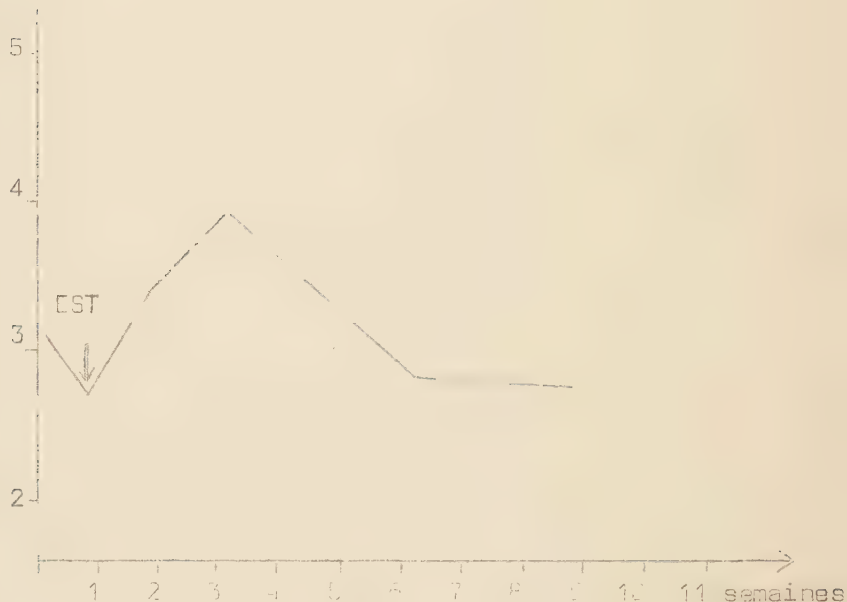
OBSERVATION N° 5

La jeune L... Sophie est née le 2 Mai 1965, au terme de 7 mois $\frac{1}{2}$. Elle pèse à la naissance 2.250 g. Elle subit à partir du 8 Mai, c'est-à-dire à l'âge de 6 jours, plusieurs E.S.T.. Le groupe du père est A+, la mère est A+ et l'enfant O+. Voici la courbe de ses

globules rouges :

OBSERVATION N° 5

C.R.
en millions



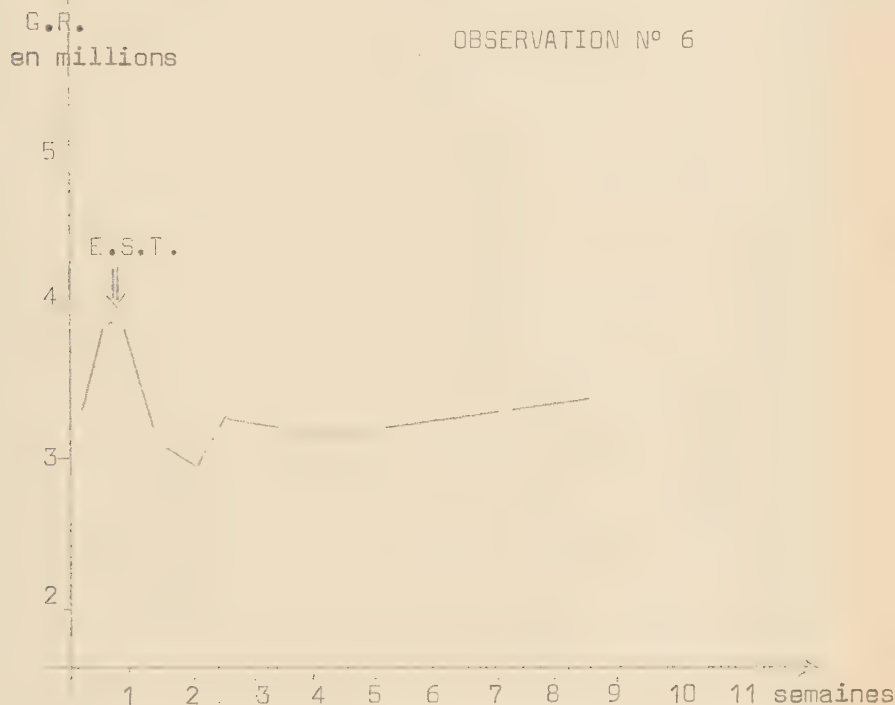
Rien de particulier à signaler après l'E.S.T..
La courbe de poids est satisfaisante.

OBSERVATION N° 6

Le jeune M... Eric est né le 29 Septembre 1964, au terme de 8 mois. Il pèse à la naissance 2.180 g. Il est exsanguiné à l'âge de 5 jours ; le taux de bilirubine atteint est de 190 g.

Il a présenté quelques crises hypertoniques, témoignant d'un ictère nucléaire. Le groupe du père est inconnu ; la mère est AB+ et l'enfant A+. Le test

de Coombs est négatif, et une recherche d'agglutinines irrégulières pratiquée chez la mère s'était montrée négative. Voici la courbe de ses globules rouges :



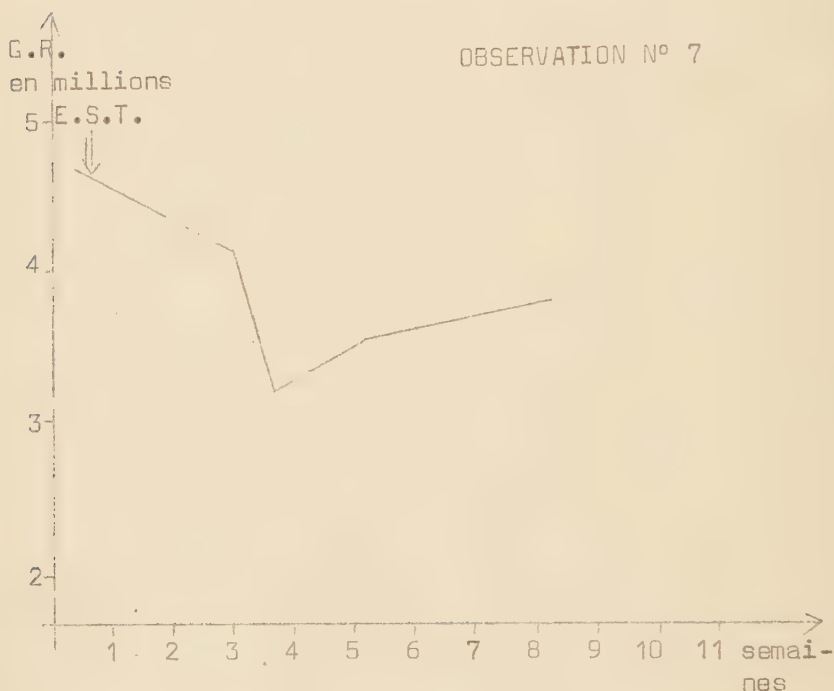
Après l'E.S.T., on note seulement quelques séquelles de l'ictère nucléaire. La courbe de poids est satisfaisante.

OBSERVATION N° 7

Le petit L... Laurent est né le 11 Avril 1965, au terme de 7 mois. Son poids de naissance est de 1.560 g. Il est exsanguiné à l'âge de 4 jours. Le taux de bilirubine atteint à ce moment 198 mg.

Le père, la mère et l'enfant sont tous trois du

groupe O+. Un test de Coombs pratiqué se montre négatif. Voici la courbe de ses globules rouges :



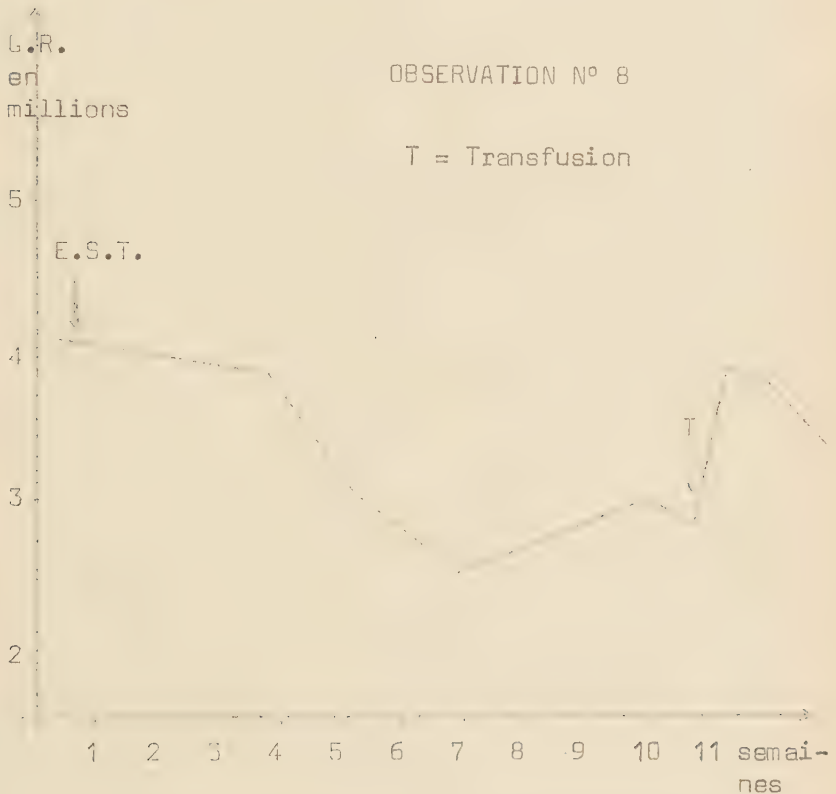
Après l'E.S.T., on note, à l'âge de 3 semaines environ, l'apparition d'une staphylococcie cutanée suivie d'un foyer pulmonaire du sommet droit. Malgré cet épisode, la courbe de poids reste satisfaisante dans l'ensemble.

OBSERVATION N° 8

Bernardo S... est né le 14 Avril 1965, au terme de 8 mois. Il s'agit d'un premier jumeau qui pèse à la naissance 1.990 g.

Le père est du groupe O+, la mère A+, et l'enfant O+ ; un test de Coombs pratiqué est négatif. Il

est pourtant exsanguiné 4 fois à partir de l'âge de 5 jours (bilirubine : 260 mg lors de la première E.S.T.). On découvre en même temps une petite hémorragie méningée. Voici la courbe de ses globules rouges.



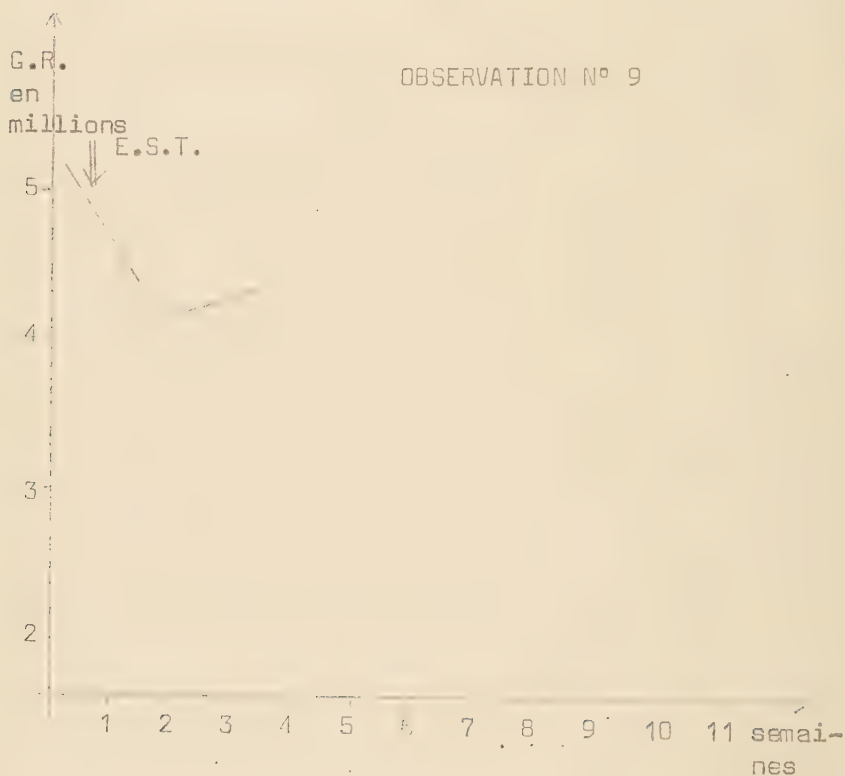
Après l'E.S.T., la courbe de poids est satisfaisante. Il n'y a rien à signaler jusqu'à l'âge de 2 mois, où l'enfant est hospitalisé pour déshydratation.

OBSERVATION N° 9

Francis A... est né le 24 Août 1965, au terme de 8 mois. Il pèse à la naissance 2.400 g. Le père est O+, la mère A- et l'enfant A+. Malgré cela, l'in-

compatibilité sanguine ne semble pas devoir être mise en cause : il s'agit d'un premier enfant et le test de Coombs pratiqué est négatif. Il est exsanguiné à l'âge de 5 jours. Le taux de bilirubinémie est monté à 240 mg par litre.

Voici la courbe de ses globules rouges qui, malheureusement, n'a pu être poursuivie très longtemps.



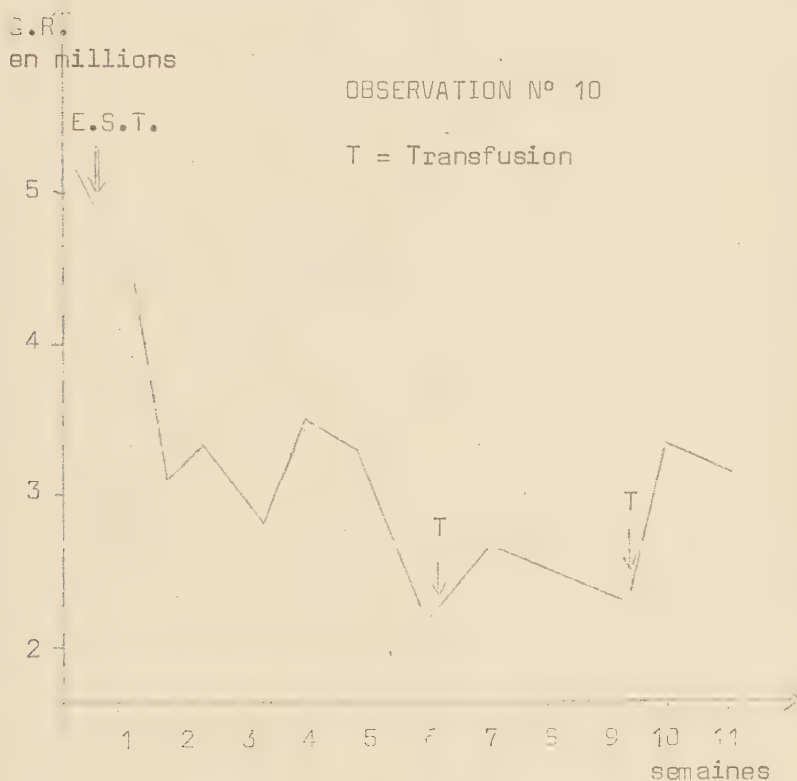
On ne note rien de particulier dans les suites de l'E.S.T.. La courbe de poids est satisfaisante.

OBSERVATION N° 10

Abdallah K... est né le 14 Décembre 1965, au terme de 6 mois $\frac{1}{2}$; il pèse à la naissance 1.640 g.

Le groupe sanguin du père est inconnu, mais la mère et l'enfant appartiennent tous deux au groupe A+. Un test de Coombs pratiqué se révèle négatif.

L'enfant est exsanguiné à l'âge de 4 jours (bilirubinémie à ce moment : 206 mg par litre). Voici la courbe de ses globules rouges :



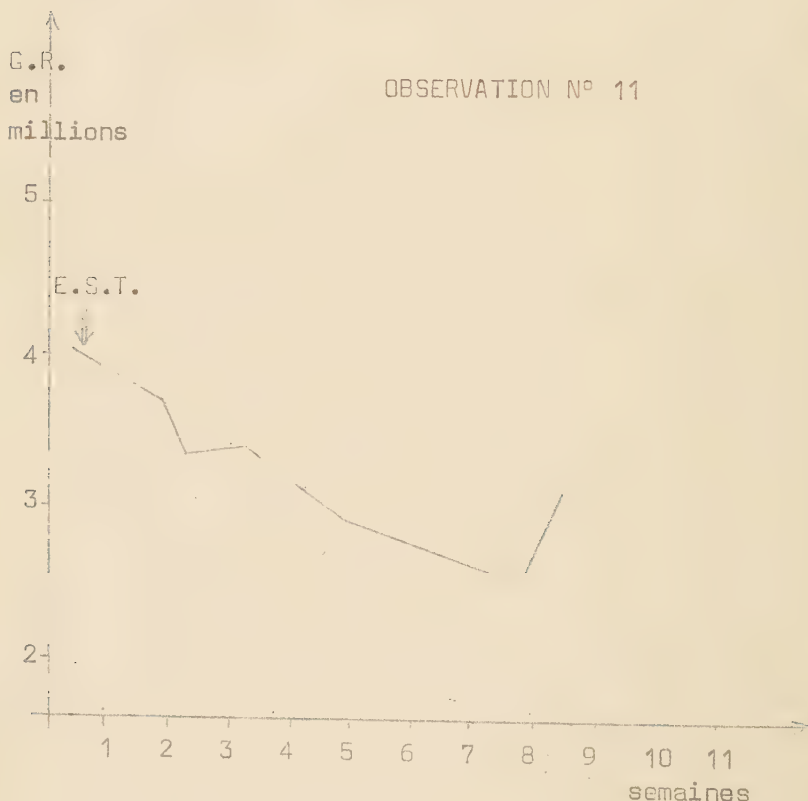
Il faut signaler la survenue d'une infection virale sévère à l'âge de 3 semaines, au cours d'une épidémie. Il a été perfusé à plusieurs reprises pendant 15 à 20 jours. La courbe de poids a repris normalement après l'infection virale.

OBSERVATION N° 11

Maria Mercédès R... est née au terme de 7 mois, le 11 Avril 1966. Il s'agit d'une première jumelle qui pèse à la naissance 1.900 g.

Le groupe sanguin du père est inconnu, mais la mère et l'enfant appartiennent au groupe A+.

Elle est exsanguinée à l'âge de 4 jours (bilirubinémie : 190 mg). Voici la courbe de ses globules rouges.



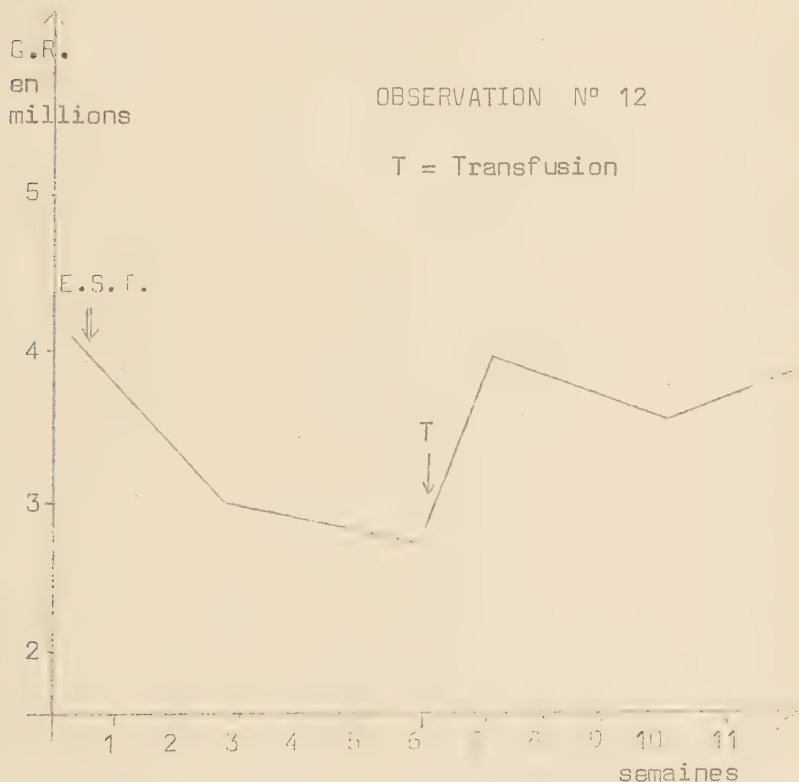
A l'âge de 1 mois et demi, elle présente une pneumopathie virale d'intensité moyenne. Malgré cela, la courbe de poids reste satisfaisante.

OBSERVATION N° 12

Christine L... est née le 6 Octobre 1966, au terme de 7 mois. Elle pèse 1.780 g.

Elle est exsanguinée à l'âge de 4 jours (bilirubinémie à ce moment, 180 mg. Elle présentait à ce moment opisthotonos léger et rejet de la tête en arrière).

Son père est du groupe A+, sa mère également, et la petite Christine est O+. Le test de Coombs est négatif. Voici la courbe de ses globules rouges.



On note, dans les suites de l'E.S.T., l'apparition d'une hypotonie généralisée qui se répare à l'âge de 3 mois. La courbe de poids est satisfaisante.

C O M M E N T A I R E S

I - MATÉRIEL UTILISÉ.

Nous avons effectué ce travail dans le Service de Pédiatrie du Dr. BOISSIERE, à l'Hôpital du Perpétuel Secours. Les enfants étudiés sont tous des prématurés, dont aucun n'est venu au monde dans le service. Ils proviennent de maternités diverses des environs qui nous les envoient quand leur faible poids de naissance ou l'éloignement du terme prévu ne permettent pas de les élever comme des nouveau-nés habituels.

Nous nous sommes d'abord demandé quel était le pourcentage de prématurés qui présentaient un ictère dans les premiers jours de leur vie, ceci sans distinction d'étiologie. Nous avons consulté à cet effet les 315 dossiers de prématurés non décédés dans les premiers jours qui sont passés dans le Service entre Juillet 1960 et Juillet 1966. Nous avons compté 192 ictères, dont seulement 6 avec incompatibilité sanguine (4 Rh, 2 ABo), ce qui représente un pourcentage de 60,95 %, se répartissant comme suit :

- pour des prématurés pesant moins de 1.500 g, 24 ictères sur 50, soit 48 % ;
- pour des prématurés pesant entre 1.500 et 2.000 g, 85 ictères sur 139, soit 61,1 % ;
- pour des prématurés pesant plus de 2.000 g, 83 ictères sur 126 dossiers, soit 65,8 %.

Dans notre série, le pourcentage d'ictères augmente avec le poids de naissance, comme l'a dit ROSSIER. Cependant, nos observations ne permettent pas de conclure, comme il l'a fait, à la constance de l'ictère chez les prématurés de moins de 1.500 g. Il est possible qu'un ictère léger soit passé inaperçu chez nos prématurés de faible poids.

En prenant comme critère d'importance de l'ictère, le taux de bilirubinémie indirecte supérieur ou égal à 1.500 mg par litre, nous constatons chez nos malades :

- 1 seul ictère avec bilirubinémie supérieure à 150mg, sur les 50 enfants de poids inférieur à 1.500 g (soit 2 %) ;
- 10 sur les 139 dénombrés chez des enfants de poids compris entre 1.500 et 2.000 g (soit 7,19 %) ;
- enfin 24 sur les 126 découverts chez des enfants de poids supérieur à 2.000 g (19 %). Les deux seuls ictères nucléaires que nous ayons à déplorer se trouvent dans cette catégorie.

L'importance de l'ictère semble donc nettement influencée par le poids de naissance, mais aucune explication n'a été donnée, à ce jour, pour éclairer ce phénomène paradoxal.

L'ictère semble dû, dans la majorité des cas, à une immaturité hépatique, le foie paraissant incapable d'effectuer la glycuco-conjugaison de la bilirubine libre produite en excès, à cause d'une hémolyse néo-natale importante. La toxicité de l'hyperbilirubinémie indirecte pour la cellule nerveuse explique le risque d'ictère nucléaire. Divers traitements, comme l'A.C.T.H., la photothérapie, ont été proposés, afin d'éviter cette complication redoutable, mais le seul réellement efficace reste l'exsanguino-transfusion.

Seize de nos prématurés ont subi, dans presque tous les cas à l'Hôpital Baudelocque, une exsanguino-

transfusion (15 pour immaturité hépatique et 1 pour incompatibilité ABO), soit 5 % de tous les prématurés vivant au-delà des 72 premières semaines et 8,33 % des prématurés ictériques.

- 5 d'entre eux avaient un poids compris entre 1.500 et 2.000 g (soit 5,87 % des ictères dans cette catégorie de poids).
- 11 avaient un poids supérieur à 2.000 g (8,7 % des ictères dans cette catégorie).
- Aucune exsanguino-transfusion n'a été effectuée chez les prématurés d'un poids inférieur à 1.500 g.

Ce pourcentage nettement plus élevé d'exsanguino-transfusions dans les catégories de poids supérieurs est évidemment lié au nombre plus important d'ictères avec bilirubinémie élevée dans ces catégories.

Dans cette série de prématurés exsanguino-transfusés, l'ictère a débuté vers le deuxième ou troisième jour, plus tardivement qu'un ictère par incompatibilité sanguine foeto-maternelle, et le taux régulièrement croissant de la bilirubinémie jusqu'à un chiffre dangereux a fait poser l'indication de l'exsanguino-transfusion vers le cinquième ou le sixième jour de la vie, le sixième jour étant le "jour critique", comme l'a signalé Mary CROSS. Le taux à partir duquel on doit pratiquer l'exsanguino-transfusion est encore assez discuté. Pour la majorité des auteurs, entre 180 et 200 mg par litre, il s'agit d'une zone dangereuse, et un taux supérieur à 200 mg doit faire suffisamment craindre l'ictère nucléaire pour que l'enfant soit transfusé sans retard. Certains auteurs préfèrent attendre un taux de 240 mg environ, pour éviter les exsanguino-transfusions inutiles, bien que les risques de cette intervention soient assez réduits. Mais le taux de bilirubinémie n'est pas le seul critère pour poser une telle indication, et une montée rapide et régulière de ce taux,

ou l'apparition de quelques signes nerveux comme l'hypertonie ont une grosse valeur. En effet, la perméabilité de la cellule nerveuse à la bilirubine libre n'est pas la même pour chaque individu ; aussi faut-il être très prudent.

Quelques jours après l'exsanguino-transfusion, tous les enfants ont été ramenés dans notre Service, où ils furent suivis pendant quelques semaines (de 3 à 8 semaines) avant d'être rendus à leur famille. Un bilan, comprenant une radiographie du squelette et des poumons, un examen du fond d'oeil, un électro-encéphalogramme, un néomogramme, a été pratiqué dans tous les cas avant la sortie. D'autre part, pendant la durée de leur hospitalisation, l'évolution du chiffre globulaire a été suivie par des numérations régulières.

Sur les 15 prématurés exsanguino-transfusés pour ictere sans incompatibilité foeto-maternelle, 12 ont été suivis dans le Service après leur intervention. En prenant comme critère de définition d'anémie un chiffre de globules rouges inférieur ou égal à 3 millions, 10 enfants ont présenté une anémie secondaire. Ce pourcentage nous a paru suffisamment important pour justifier l'étude de ce type d'anémie et plus précisément pour essayer de faire la part, dans sa genèse, de la prématuration, de la jaunisse elle-même, et de l'exsanguino-transfusion.

Nous avons résumé dans le tableau suivant (p.31) nos principaux résultats :

	Nombre de dossiers	Exsanguino- transfusions	Nombre d'enfants suivis dans le Service après E.S.T.	Anémies secondaires après l'E.S.T.
Ictères chez les prématurés	192	16	13	11
Ictères avec incompatibi- lité sanguine	4 Rh 2 ABO	1 (ABO)	1	1
Ictères sans incompatibi- lité sanguine	126	16	12	10

II - L'ANÉMIE DES PRÉMATURÉS EXSANGUINES.

Si nous essayons de comparer les caractéristiques essentielles de l'anémie simple des prématurés et de l'anémie après exsanguino-transfusion pour incompatibilité sanguine dans les systèmes Rhésus et ABO, nous nous apercevons qu'elles sont assez semblables.

A/- a)- Th. BOREAU et A.M. GUIN, après une étude portant sur 341 exsanguino-transfusions pour maladie hémolytique par iso-immunisation anti-Rhésus et 129 pour maladie hémolytique par iso-immunisation anti-A ou anti-B, pour la plupart chez des enfants à terme, tirent les conclusions suivantes.

En cas d'exsanguino-transfusion pour incompatibilité dans le système Rhésus, une anémie se développe habituellement et progressivement, pour arriver à son maximum entre le 28^{me} et le 60^{me} jour, mais ne s'aggrave pas ensuite. Il s'agit d'une anémie normochrome, marquée par une diminution progressive et parallèle du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine, due à une destruction rapide des hématies du donneur, ainsi qu'à l'accroissement du volume sanguin de l'enfant, tandis que les hématies Rh+ produites par celui-ci sont détruites par les anticorps restant dans l'organisme.

Prenant comme critère de gravité la nécessité d'une transfusion et examinant sous cet angle les facteurs favorisant la gravité de l'anémie, ils pensent qu'il existe une relation entre la gravité de l'anémie au début de la maladie hémolytique et sa

gravité tardive, même après une exsanguino-transfusion. Il semble, en outre, que ce soient les enfants ayant eu un plus grand nombre d'exsanguino-transfusions qui ont une anémie tardive plus grave, soit que le nombre d'exsanguino-transfusions ait un rapport avec la gravité initiale de la maladie, ou que l'exsanguino-transfusion elle-même ait un rôle freinateur sur la moelle.

- Dans le cas des anémies après exsanguino-transfusion pour maladie hémolytique ABO, l'anémie survient aux mêmes dates. Les mêmes auteurs retrouvent la relation entre la gravité de l'anémie initiale et celle de l'anémie tardive ; par contre, il n'y a, dans ce groupe, aucune relation entre la gravité de l'anémie et le nombre des exsanguino-transfusions.

b)- L'anémie simple des prématurés, elle, a fait l'objet de nombreux travaux. La plupart des auteurs s'accordent pour distinguer deux phases au cours de cette anémie.

- Une phase dite d'"anémie précoce", qui est celle qui nous intéresse actuellement. Elle atteint son maximum vers la 7^{me} ou 8^{me} semaine de la vie ; elle est normochrome et macrocytaire. Elle se manifeste de façon très pauvre sur le plan clinique, et serait assez peu sensible à la thérapeutique.

- Une phase dite d'"anémie tardive", par opposition à la première, mais qui n'est en fait qu'une deuxième étape évolutive de la même maladie, et qui peut être retardée ou même absente, si l'on a appliqué certaines mesures préventives. Il s'agit, cette fois, d'une anémie hypochrome et microcytaire, réagissant en règle générale favorablement à la thérapeutique martiale, survenant après le quatrième mois, et ayant son maximum au cours du deuxième semestre.

Entre ces deux étapes, on peut distinguer une phase intermédiaire, se situant entre le deuxième et le quatrième mois. L'exploration systématique du

sang et de la moelle montre, en effet, à cette date, une reprise de l'érythropoïèse, suffisante pour modifier, mais non pour normaliser, l'équilibre sanguin du nourrisson.

Au terme de cette étude sommaire, nous nous apercevons donc que l'anémie décrite chez des nouveau-nés à terme exsanguinés pour incompatibilité sanguine dans les systèmes Rhésus et ABO, et l'anémie dite "précoce" du prématuré sont assez superposables. Elles surviennent d'abord toutes deux à des dates de la vie très voisines : débutant à un moment variable après la naissance, elles arrivent à leur maximum aux environs de la cinquième à la huitième semaine, en ce qui concerne l'anémie après E.S.T. pour incompatibilité sanguine, et de la septième à la douzième semaine, en ce qui concerne l'anémie simple de prématurés (d'après le Tableau de POTOSCHNIG et VERGA). Quant à leur aspect hématologique, il est semblable : il s'agit, dans les deux cas, d'une anémie normochrome. La seule différence réside dans le fait que l'anémie du nouveau-né exsanguiné semble être un peu plus précoce que celle du prématuré.

c)- Chez les enfants que nous avons observés dans le Service, l'anémie revêt bien ces caractères : elle est toujours normochrome et atteint son maximum, pour 10 d'entre eux, entre le 41^{me} et le 56^{me} jour de la vie, ce qui correspond aux dates indiquées précédemment (du 36^{me} au 52^{me} jour après l'ex-sanguino-transfusion). Par contre, deux de nos enfants ont développé une anémie beaucoup plus précocement : l'un au 24^{me} jour de la vie (20^{me} après l'E. S.T.) ; l'autre au 13^{me} jour de la vie (8^{me} jour après l'E.S.T.). Chez ce dernier, la présence de signes neurologiques d'ictère nucléaire a témoigné d'une maladie particulièrement grave, et on peut peut-être y voir l'explication de la précocité d'apparition de son anémie. Chez ces deux enfants, d'ailleurs, l'anémie n'a pas présenté de gravité particulière, le nombre des globules rouges avoisinant 3 millions, et n'a

pas nécessité de transfusion.

T. BOREAU et A.M. GUIN signalent, dans leur travail, la possibilité d'une anémie plus précoce après l'exsanguino-transfusion (troisième ou quatrième semaine), ce qui n'est généralement pas le cas au cours d'une anémie simple de prématuré.

L'anémie rencontrée chez nos prématurés exsanguinés est-elle une simple anémie de prématurés, ou au contraire son intensité, sa fréquence et son retentissement sur l'état général permettent-ils de la considérer comme de nature différente et de faire jouer un rôle majeur à l'exsanguino-transfusion ?

Telle est la question que nous nous sommes posée et à laquelle nous allons essayer de répondre.

B/- 1 - L'anémie des exsanguinés est-elle plus intense que l'anémie simple des prématurés ?

a)- Le degré d'intensité de l'anémie précoce du prématuré, comme d'ailleurs le moment où le chiffre de globules rouges est le plus bas, et la durée de réparation de l'anémie ont de tout temps été mal définis et considérés comme variables par les différents auteurs. Nous reproduisons ci-dessous un tableau de POTOSCHNIG et VERGA, qui illustre bien ce phénomène. (p. 36)

Si l'on fait une exception pour la publication de REEDY et SCHWARTZ, qui trouvent un chiffre de globules rouges particulièrement bas, les autres auteurs mentionnent un taux voisin de 3 millions et pouvant atteindre 4 millions, d'après HERTZ.

Chez les enfants que nous avons étudiés, 7 ont atteint un taux égal ou inférieur à 2.500.000 ; 2 d'entre eux ont même atteint un chiffre égal à 2 mil-

Date de la publication	Auteurs	Période de l'anémie maxima	Hg	G.R.
1916	KUNKEL	2 à 3 mois	40	3.000.000
1917	LICHTENSTEIN	2 à 3 mois	40	3.610.000
1919	LAUDE	2 à 3 mois	60	2.900.000
1928	HERTZ	2 à 3 mois	70	4.000.000
1932	AUT et NAGEL	8 semaines	54	
1934	MERITT et DAVIDSON	2 à 3 mois	74	3.910.000
1935	MAGNUSSEN	2 à 3 mois	64	3.570.000
1936	NICOLÒ	9 à 10 semaines	55	3.251.000
1952	REEDY et SCHWARTZ	11 semaines	44	2.130.000
1952	" (- de 1,5 kg)	9 semaines	53	3.080.000
1952	TUTTLE et ETTELDORF	8 semaines	48	3.000.000
1952	ROSSIER et PUTIRON	7 à 8 semaines	68	3.300.000
1954	POTOSCHNIG et VERGA COLES et JAMES	2 mois	67	3.330.000

lions. La comparaison de nos chiffres avec ceux du tableau précédent montre qu'ils sont particulièrement bas.

b)- Il existe également, dans les diverses études effectuées sur l'anémie simple du prématuré, des courbes représentant l'évolution moyenne du taux des globules rouges ou du taux d'hémoglobine. Il nous a paru intéressant de confronter celles de J. BALMES et G. OLIVIER, d'une part, et celles de STAVE et HINTZ, d'autre part, avec la courbe utilisant les mêmes méthodes à propos des prématurés exsanguinés que nous rapportons ici.

J. BALMES et G. OLIVIER ont ainsi établi des courbes moyennes du taux des globules rouges en distinguant trois catégories de poids : de 1.500 à 2.000 g, de 2.000 à 2.250 g, de 2.250 à 2.500 g.

Chez les enfants dont le poids de naissance est compris entre 1.500 et 2.000 g, la courbe de nos cas est presque parallèle à celle de BALMES et OLIVIER (FIGURE 1). Ces derniers ne faisant débiter leur courbe qu'à la deuxième semaine, nous constatons, à cette date, un écart d'environ 1 million de globules rouges, qui reste le même à la sixième semaine, puis diminue nettement à la septième semaine et redevient ensuite presque le même vers la neuvième ou dixième semaine, au moment où s'amorce la reprise de l'érythropoïèse.

D'après l'allure générale de la courbe de BALMES et OLIVIER, il semble que le taux de 5 millions, trouvé à la deuxième semaine, ne doive pas être très inférieur au chiffre des globules rouges au moment de la naissance. Cela correspond au chiffre de 4.820.000 trouvé par C. SMITH comme moyenne chez l'enfant mature. WOLFF et GOODFELLOW, GUEST et BROWN ont d'ailleurs montré que les écarts relevés sont trop peu sensibles pour qu'on puisse en tenir compte, et que les taux de globules rouges des enfants matures et immatures sont pratiquement semblables à

FIGURE 1

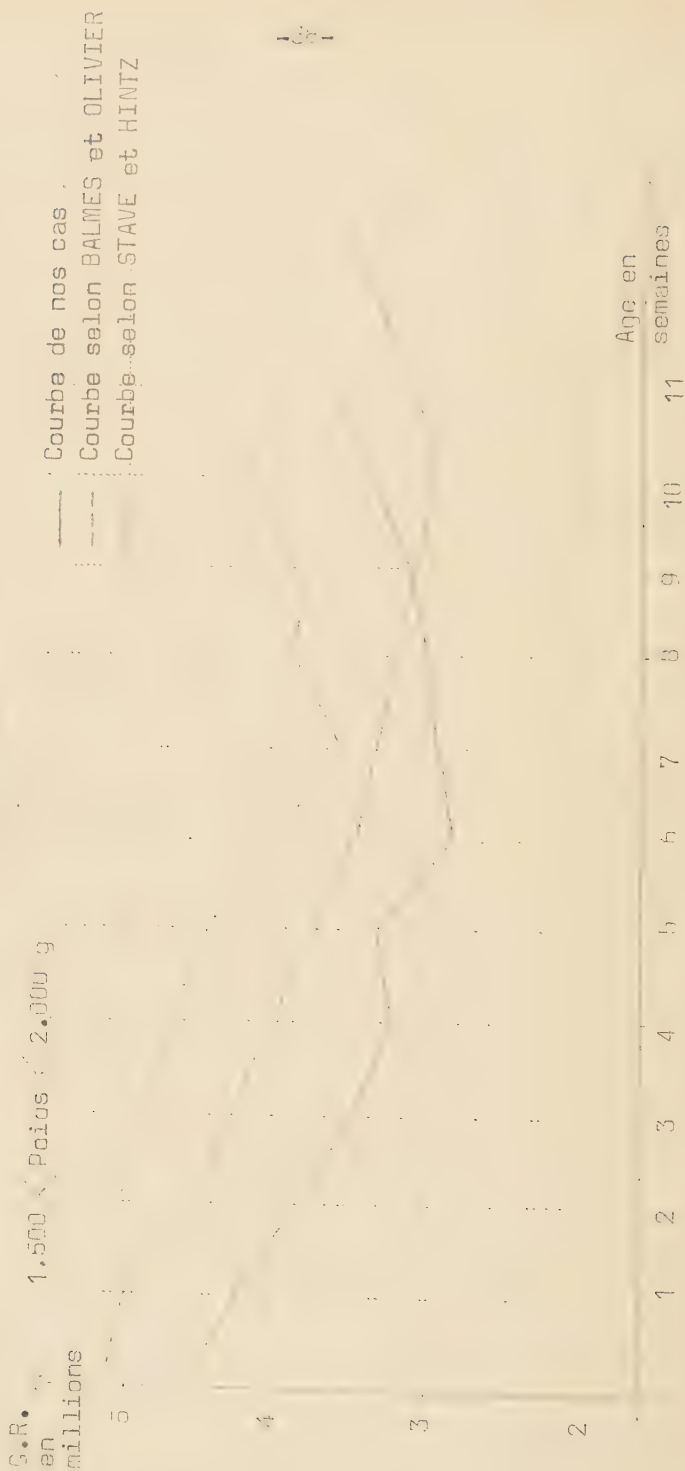
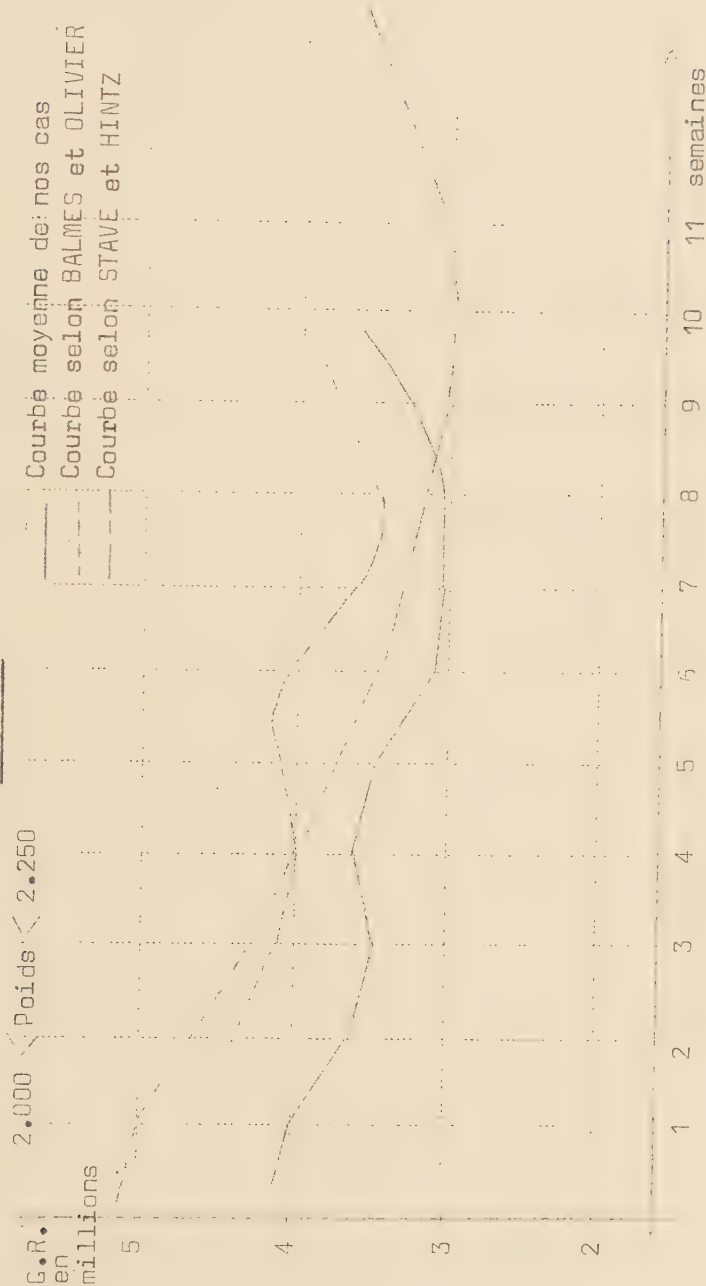


FIGURE 2



la naissance, les différences portant sur la dimension des globules rouges, le pourcentage de réticulocytes, le chiffre et la répartition de l'hémoglobine, d'après DUCAS et SRIBER.

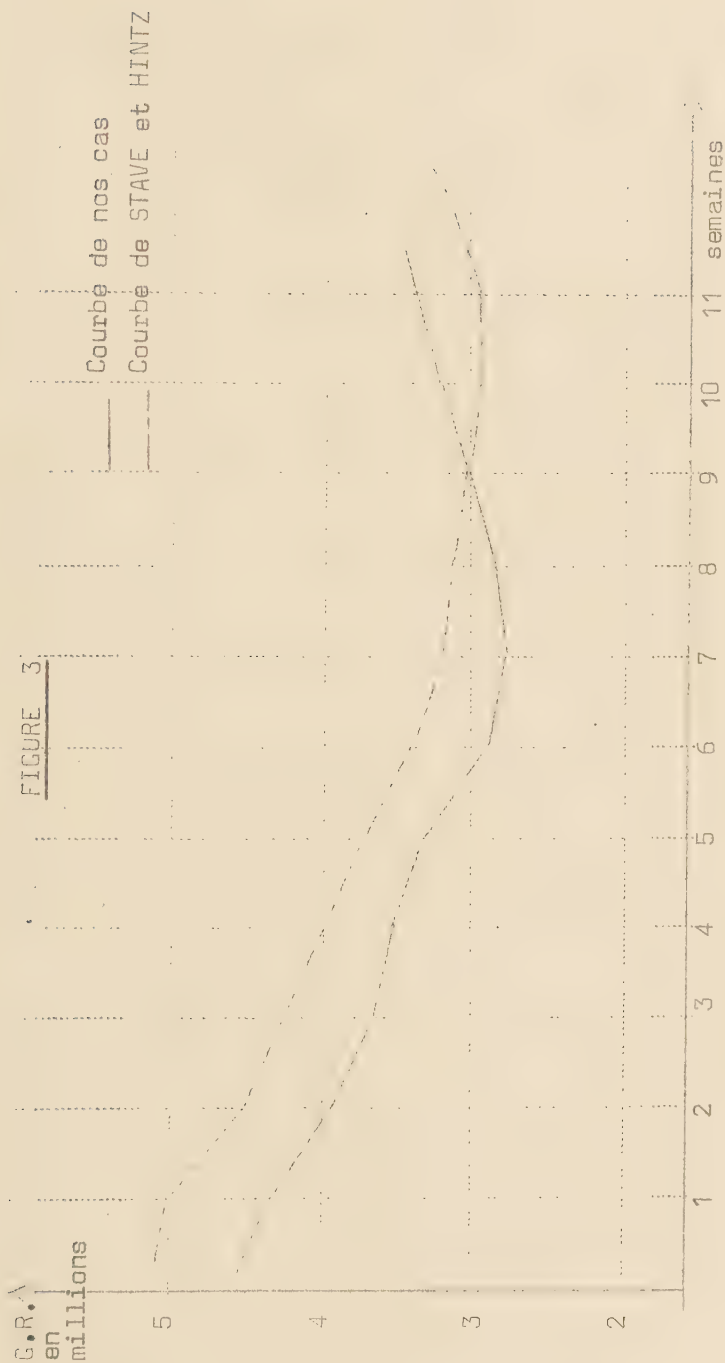
La courbe retraçant l'évolution de l'anémie de nos prématurés exsanguinés descend plus rapidement et plus fort que celle des prématurés non exsanguinés de BALMES et OLIVIER, pour arriver à un minimum à la 6^{me} semaine au lieu de la 7^{me} semaine, et remonte ensuite régulièrement. Il semble donc bien y avoir une anémie plus intense, mais pas plus durable, chez les prématurés qui ont subi une exsanguino-transfusion.

Pour les prématurés dont le poids à la naissance était compris entre 2.000 et 2.250 g (FIGURE 2), la courbe des enfants exsanguinés est pratiquement parallèle à tout moment à celle des prématurés normaux, mais à un taux inférieur. Les minimums atteints le sont à la même date (7^{me}-8^{me} semaine), les chiffres les plus bas étant l'apanage des exsanguinés. Quant à la reprise de l'érythropoïèse, elle s'effectue de la même façon. Il semble donc que, là aussi, on puisse dire que l'anémie due à la prématuration est aggravée par l'exsanguino-transfusion.

Nous n'avons pas établi de courbe pour les prématurés de poids supérieur à 2.250 g, car le nombre de nos cas est trop peu important pour que cela puisse signifier quelque chose.

Les auteurs allemands STAVE et HINTZ ont, eux, établi une courbe générale du taux des globules rouges chez les prématurés non exsanguinés, sans distinction de poids. Nous l'avons comparée à nos courbes précédentes (Voir FIGURES 1 et 2). Dans les deux cas, les minima atteints sont les mêmes, mais paraissent beaucoup plus précoces chez nos enfants (6^{me} semaine sur la FIGURE 1 - 7^{me}-8^{me} semaine sur la FIGURE 2) que chez ceux observés (10^{me}-11^{me} semaine).

Sur la FIGURE 3, nous comparons la courbe moyenne de tous nos cas, sans distinction de poids, avec



la courbe de STAVE et HINTZ: La remarque que nous avons faite précédemment reste valable : la date du chiffre minimum de globules rouges de nos enfants exsanguinés est antérieure à celle trouvée par ces auteurs (7^{me} semaine au lieu de la 10^{me} semaine). Les courbes de BALMES et OLIVIER semblent d'accord avec les nôtres sur ce point. Quant à l'intensité de l'anémie, elle est un peu plus importante sur notre courbe que sur celle des auteurs allemands. Cependant, la différence semble très minime, tellement même que l'on peut se demander si elle est significative.

Nous avons, en outre, été frappée par le fait que les courbes reproduisant l'évolution du chiffre globulaire de nos prématurés exsanguinés se situent, quel que soit le poids de naissance, assez nettement en dessous de celles des autres auteurs, et ceci dès les premiers jours de la vie. Cela signifie donc que le chiffre des globules rouges de nos prématurés sur le point d'être exsanguinés est inférieur, dès la naissance, à celui des prématurés qui ne seront pas exsanguinés ayant fait l'objet de ces études diverses. Nous nous sommes demandé alors si cela est simplement dû à des variations dans le temps ou dans le recrutement des malades.

Nous avons, pour essayer d'élucider ce point, revu les dossiers de 20 prématurés non exsanguinés: 5 pesant à la naissance entre 1.500 et 2.000 g, 5 pesant entre 2.000 et 2.250 g, et 10 sans distinction de poids. Tous ont été pris au hasard, sur la liste des prématurés élevés dans le Service. Nous avons tracé, pour ceux-là également, les courbes moyennes correspondant à chacune des figures représentées plus haut, durant les deux premières semaines de la vie, et nous les avons comparées à celles que nous avons déjà tracées. (Voir la FIGURE 1' pour les poids compris entre 1.500 et 2.000 g ; la FIGURE 2', pour les poids allant de 2.000 à 2.250 g, et la FIGURE 3' sans distinction de poids).

Ces trois figures s'accordent à montrer que le

FIGURE 1'

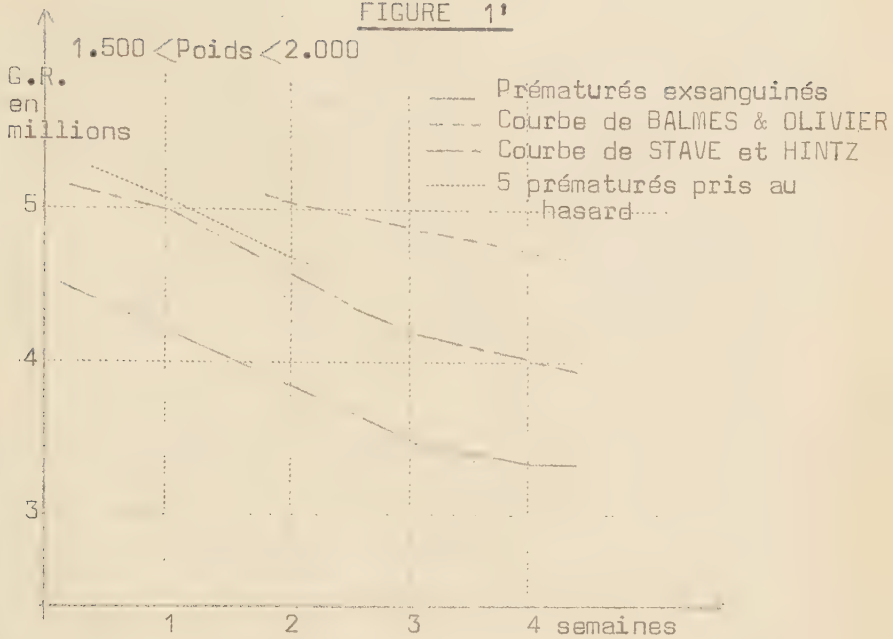


FIGURE 2'

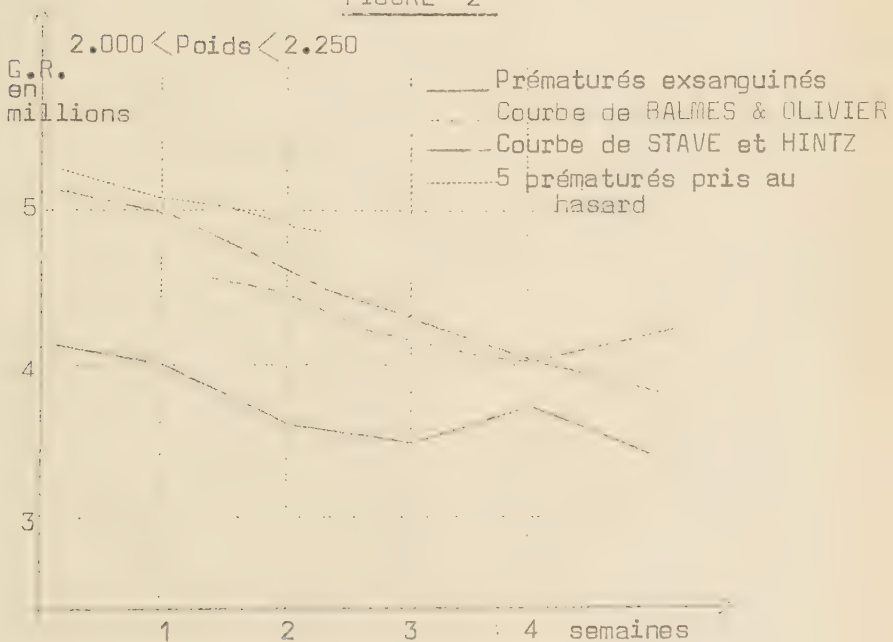
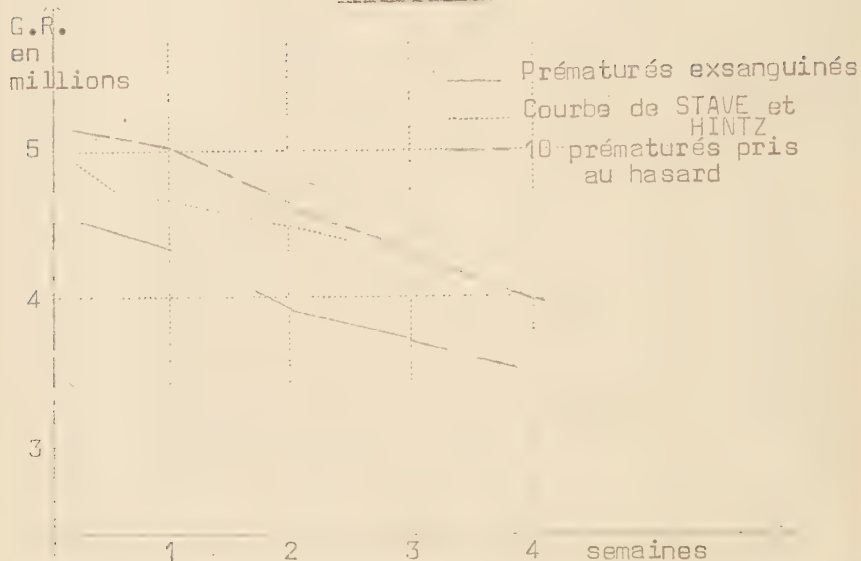


FIGURE 31



taux des globules rouges des prématurés pris au hasard est assez nettement supérieur, dans les premiers jours de la vie, à celui de nos prématurés qui vont être exsanguinés (la date moyenne de l'E.S.T. se situant au 5^{me} jour). Il semble donc que nous puissions éliminer une différence de chiffre due à nos techniques et qu'un autre phénomène soit responsable de ce nombre relativement faible de globules rouges. Nous nous efforcerons d'en discuter, dans le chapitre relatif à la pathogénie.

c)- Les facteurs susceptibles d'influencer l'intensité de l'anémie, qui est maxima aux alentours de la sixième semaine, peuvent être : le poids de naissance, la date du terme, le nombre d'E.S.T..

a- Voyons tout d'abord l'influence du poids de naissance :

- Quand le poids de naissance est compris entre 1.500 et 2.000 g, la moyenne des taux les plus bas est de 2.523.000, ce taux minimum étant atteint

à des dates un peu différentes pour chaque enfant.

- Quand le poids de naissance est compris entre 2.000 et 2.250 g, la moyenne est de 2.726.000.

- Enfin, quand le poids de naissance est supérieur à 2.250 g, la moyenne atteinte est de 3.130.000 ; mais ce chiffre est discutable, car le nombre des prématurés de cette catégorie est très restreint.

Les anémies apparaissent donc d'autant plus intenses que les prématurés ont un plus faible poids de naissance.

b- Influence de la date du terme :

Elle est évidemment identique, puisque le poids de naissance est d'autant plus faible que l'on s'éloigne du terme.

- Chez les enfants nés après 7 à 8 mois de grossesse, on trouve une moyenne des taux les plus bas qui est de 2.750.000.

- Chez les enfants nés après 8 mois ou plus de grossesse, la moyenne des taux les plus bas est de 2.910.000.

Il en est de même au cours de l'anémie simple de prématurés, selon A. ROSSIER et L. POTIRON ; plus le terme est éloigné de la date normale, plus le poids de naissance est faible et plus l'anémie est intense.

c- T. BOREAU et A.M. GUIN, dans leur étude sur l'exsanguino-transfusion pour incompatibilité sanguine foeto-maternelle, ont constaté une liaison directe entre l'intensité de l'anémie secondaire et le nombre d'exsanguino-transfusions. Chez nos prématurés :

- Parmi les 8 enfants ayant subi une seule E.S.T., la moyenne des taux les plus bas est de

2.785.000, et 4 enfants ont dû être transfusés.

- Parmi les 5 enfants ayant subi plusieurs E.S.T., la moyenne des taux les plus bas est de 2.726.000, et 3 enfants ont dû être transfusés.

La différence est donc très minime et sans signification chez nos malades, sous réserve que le nombre de transfusions est plus élevé dans la deuxième catégorie que dans la première.

2 - L'anémie chez les exsanguinés est-elle plus fréquente ?

La comparaison entre les prématurés exsanguinés et les prématurés non exsanguinés, passés par notre Service pendant la même période, de Juillet 1960 à Juillet 1966, est éloquente :

- Sur 287 prématurés vivants non exsanguinés, 111 ont développé une anémie avec un chiffre de globules rouges inférieur à 3.000.000 ; ce qui représente 38,67 % des cas.

- D'autre part, sur les 12 prématurés qui ont été exsanguinés à la suite d'un ictère par déficit en glycuco-transférase, et qui ont été suivis après leur exsanguino-transfusion, 10 ont présenté une anémie avec un chiffre de globules rouges inférieur à 3.000.000, soit 83,33 % des cas.

Cette différence de pourcentage est tellement importante que, malgré le petit nombre des enfants exsanguino-transfusés, nous pouvons dire que cette intervention augmente la fréquence de l'anémie de façon significative.

3 - L'anémie a-t-elle un retentissement sur l'état général ?

Cette anémie, plus intense et plus fréquente

qu'une anémie simple de prématuré, a-t-elle un retentissement plus grave sur l'état général ?

- Chez 4 (sur les 12) de nos enfants exsanguinés pour immaturité hépatique, il n'existe aucune altération de l'état général ; ils sont sortis en bon état et leur courbe de poids a toujours été satisfaisante.

- 2 ont présenté des ennuis sans relation avec l'anémie ni même avec l'E.S.T. : l'un a fait une petite poussée fébrile à la suite d'une transfusion, et l'autre a montré des séquelles d'un ictère nucléaire que l'exsangüino-transfusion n'avait pu éviter.

- Chez l'un de nos enfants, nous avons noté après l'E.S.T. une hypotonie généralisée, sans relation avec l'anémie, qui a duré trois mois.

- Enfin, 5 prématurés ont présenté des surinfections diverses : une diarrhée à colibacille 111 B₄, une pneumopathie virale, une staphylococcie pleuro-pulmonaire, une staphylococcie cutanée, une virose indéterminée.

L'anémie de ces 5 malades allait de 2.100.000 à 3.200.000 G.R., mais les manifestations infectieuses apparues à des dates très variables nous semblent sans relation directe avec l'anémie.

Quant à la courbe de poids, elle est, dans tous les cas, satisfaisante, en dehors, bien sûr, des épisodes infectieux.

III - PATHOGÉNIE

Deux causes contribuent à cette anémie que nous avons décrite : la prématurité et l'exsanguino-transfusion.

I - Il est bien connu que la prématurité agit sur l'équilibre sanguin de l'enfant. DUCAS et SRIBER classent les facteurs incriminés sous deux rubriques : un facteur globulaire et un facteur médullaire.

A - Le facteur médullaire.

Il est, en effet, logique de penser que la moelle du prématuré n'est pas encore apte, lors de la naissance, à assumer seule l'érythrogenèse totale. Le nombre de globules rouges matures sera insuffisant, et il y aura en même temps passage d'éléments encore immatures.

On discute, à propos de ce phénomène, du rôle que peuvent jouer certaines circonstances pathologiques, en particulier l'anoxie ou l'hypoxie. La plupart des auteurs pensent qu'elles retardent l'apparition de l'anémie. En effet, normalement, lors de la naissance, le sang du nouveau-né s'enrichit considérablement en oxygène, ce qui rendrait inutile tout effort des centres érythropoïétiques. Certaines circonstances cliniques semblent illustrer cette hypothèse : les prématurés placés en incubateur, donc dans une atmosphère plus riche en oxygène, développent des anémies plus intenses et plus précoces. Quant aux nourrissons atteints d'affections cardiaques congénitales, et donc hypoxiques, ils présentent plus rare-

ment des anémies importantes. Mais cela est contesté: ROSSIER a observé des anémies sévères chez les nouveau-nés qui ont été atteints de troubles respiratoires importants et donc relativement anoxiques.

L'hypofonctionnement médullaire doit être assez éphémère : des ponctions de moelle faites après la deuxième semaine montrent une augmentation sensible des érythroblastes. SEIP et HALVORSEN, ainsi que Mme PRÉVOT-PIGNEDE, cités par DUCAS et SRIBER, ont même pratiqué des ponctions de moelle plus précoces qui montrent assez fréquemment une hyperactivité et non une hypo-activité. "C'est probablement l'insuffisance de surface atteinte par la moelle qui serait la cause de son déficit transitoire et non son hypoplasie".

B - Le facteur globulaire.

A côté de l'insuffisance de surface médullaire, existe un phénomène plus important : l'hyperhémolyse. D'après SCHULMAN, la perte d'hématies et d'hémoglobine, qui devrait être de 0,82 % par jour, est de 1,1 à 1,3 % chez le prématuré.

Le globule rouge du prématuré est, en effet, particulièrement fragile : il est beaucoup plus sensible que celui du nouveau-né à terme à l'action des solutions salées hypotoniques et de certaines substances hémolysantes (peroxyde d'hydrogène, chloramphénicol, ...). DUCAS et SRIBER incriminent la répartition anormale entre l'hémoglobine adulte et l'hémoglobine foetale, dans le globule rouge du prématuré.

Chez le nouveau-né à terme, la répartition est la suivante : 20 à 25 % d'hémoglobine adulte et 75 à 80 % d'hémoglobine foetale, selon P. GIRAUD, R. ORSINI et R. LE POUILLAIN. ROCHE-DERRIEN et ROQUE donnent des chiffres semblables : 20 % d'hémoglobine adulte et 80 % d'hémoglobine foetale. Après une latence de quatre semaines environ après la naissance, le pigment adulte va progressivement remplacer le pigment foetal jusqu'à l'âge de six mois où la proportion

est celle de l'adulte : 92 à 94 % de pigment adulte et 6 à 8 % d'hémoglobine foetale.

Chez le prématuré, SCHULMAN, SMITH et STERN pensent que le pourcentage d'hémoglobine foetale à la naissance est plus élevé, mais qu'elle disparaîtrait plus rapidement, ce qui est contesté par P. GIRAUD, A. ORSINI et R. LE POUILLAIN. En même temps, l'élévation d'hémoglobine adulte est plus lente chez le prématuré, bien que sans rapport avec le poids. Il y a donc là un déséquilibre certain par rapport au nouveau-né à terme.

De plus, la durée de vie moyenne des globules rouges du prématuré est diminuée. SCHULMAN et CLEMENT donnent les mêmes chiffres de 77 à 98 jours, au lieu de 100 à 120 chez le nouveau-né normal. Ceci a été prouvé de diverses manières : étude de survie des globules rouges marqués au chrome 51, mensuration du temps de maturation des réticulocytes, agglutinations provoquées par les sérums spécifiques et comparaison des taux d'agglutination au bout d'un temps déterminé des globules rouges d'un donneur et de ceux des globules rouges du cordon d'un prématuré injectés simultanément.

D'autre part, le volume sanguin du prématuré est supérieur à celui du nouveau-né normal (108 ml par kilo, au lieu de 73 ml par kilo).

Enfin, la carence ferrique qui se manifeste vers la 6^{me}-8^{me} semaine chez les prématurés nés assez près du terme, et dès la 4^{me}-6^{me} semaine chez les grands prématurés, à cause de la croissance rapide, s'ajoute aux facteurs précédents dans la genèse et surtout le maintien de cette anémie.

II - Action de l'exsanguino-transfusion.

L'action de l'exsanguino-transfusion a été particulièrement étudiée dans les cas de maladie hémolytique par incompatibilité foeto-maternelle, surtout

par iso-immunisation anti-Rhésus, et il a été bien démontré qu'une anémie secondaire survenait fréquemment après cette intervention.

Du travail que nous avons effectué à propos des ictères sans incompatibilité, il ressort que l'anémie de nos prématurés exsanguinés est un peu plus intense et certainement plus fréquente que celle des prématurés normaux. Il est donc probable que cette anémie a été aggravée par l'exsanguino-transfusion, et que la relative anémie à la naissance est insuffisante pour expliquer cette aggravation.

Au cours de l'anémie secondaire chez des enfants exsanguinés pour maladie hémolytique par incompatibilité sanguine foeto-maternelle, plusieurs facteurs sont incriminés :

- D'abord, le volume sanguin de l'enfant augmente, et ceci est vrai pour tous les enfants exsanguinés, avec ou sans incompatibilité; mais aussi les globules rouges formés sont détruits par les anticorps maternels restants dans l'organisme, et ceci ne s'applique pas du tout à nos malades, puisqu'il n'y a pas, chez eux, d'anticorps maternels anti-globules rouges.

- Ensuite, les globules rouges du donneur ont une durée de vie écourtée : ils sont détruits 2 ou 3 fois plus vite qu'il n'est normal ; leur durée de vie est réduite à 40 ou 60 jours, selon les auteurs. Pour expliquer ce phénomène, diverses hypothèses ont été avancées, qui n'ont pas fait leurs preuves : anticorps additif associé aux anticorps anti-Rh, hyperactivité du système réticulo-endothélial. T. BOREAU et A.M. GUIN s'accordent avec JOUVENCEAUX pour dire que "le traumatisme mécanique infligé aux hématies" doit accroître leur fragilité. Ceci, de même que l'hyperactivité du système réticulo-endothélial pourrait exister chez nos enfants.

- Enfin, pour expliquer l'anémie tardive, on invoque : la persistance des anticorps anti-Rh et la faiblesse de la régénération globulaire, l'exsanguino-

transfusion ayant un rôle freinateur sur l'hématopoïèse, soit que la correction du stimulus anoxique ait supprimé l'anémie initiale, soit à cause du rôle de l'hémoglobine adulte.

En résumé, nous pensons pouvoir incriminer, pour expliquer l'aggravation de l'anémie de nos prématurés exsangüinés : la durée de vie écourtée des globules rouges du donneur (par hyperactivité du système endothélial, ou par le "traumatisme mécanique infligé aux hématies" de JOUVENCEAUX) et le rôle freinateur de l'exsangüino-transfusion sur l'hématopoïèse, du fait de l'apport d'hémoglobine adulte. Ce ne sont pas là que des hypothèses. Mais le fait que l'anémie de nos prématurés exsangüinés soit plus importante contribue peut-être à les confirmer.

Il reste enfin à expliquer la relative anémie initiale, constatée chez nos malades dès les premiers jours de la vie avant l'E.S.T.. Elle résulte peut-être d'une hémolyse physiologique accentuée, celle-ci étant d'ailleurs la cause de l'ictère, puisque le foie du prématuré ne peut conjurer qu'une certaine quantité de bilirubine assez faible (environ 8 à 10 mg pour un prématuré de 1.500 g, d'après BROWN), dépassée par l'importance de l'hémolyse. Il resterait à se demander le pourquoi de cette hémolyse excessive. A. ROSSIER, R. CALDERA, Mme DAOUD et P. PIZZO font jouer un rôle à certaines circonstances favorisantes, telle l'hypoglycémie, et l'anoxie qui exercerait, elle aussi, un rôle favorisant. Un seul de nos cas a présenté des signes manifestes d'anoxie néo-natale ; mais l'anémie à la naissance n'a pas été très marquée (4.050.000 à l'âge d'un jour), ce qui n'a pas empêché le taux de bilirubine de monter jusqu'à 280 mg au 6me jour.

Les auteurs parlent également de l'action de certains stéroïdes d'origine maternelle. ARIAS-STIEHM et RYAN ont décelé, dans le lait des mères d'enfants ayant des ictères très prononcés, un stéroïde, le 3-Alpha-20-Bêta-prégnone-ol, qui inhibe

la glycuro-conjugaison, ce qui est difficile à vérifier, et ne s'applique qu'aux enfants nourris au sein.

IV - THERAPEUTIQUE.

Le seul véritable traitement des enfants exsanguiно-transfusés à la période d'anémie maxima est évidemment la transfusion. Elle permet de faire remonter rapidement le chiffre des globules rouges à un taux plus satisfaisant, en attendant que l'érythropoïèse reprenne de façon valable. D'autre part, il est logique, chez ces prématurés dont les besoins en fer sont énormes, d'y adjoindre une thérapeutique martiale qui leur permettra de disposer d'une quantité de fer suffisante pour la synthèse de leur hémoglobine. Enfin, certains auteurs prescrivent des traitements adjuvants, tels que la vitamine B12 ou des extraits hépatiques, dans l'espoir de stimuler l'activité médullaire.

1- Les transfusions.

On a d'abord préconisé l'emploi de transfusions précoces et répétées. ROSSIER et PULLIRON pratiquaient une transfusion de 12 à 15 cm³ par semaine, pour les enfants dont le poids est inférieur à 2 kg, et ceci dès la troisième semaine ; chez les enfants de poids supérieur à 2 kg, une transfusion tous les quinze jours de 30 cm³ environ. Ils n'ont eu, sur 1.000 transfusions, que 6 incidents notables (choc avec perte de connaissance, oedème pulmonaire, pâleur, cyanose) et ont ainsi obtenu des taux supérieurs ou égaux à 3.500.000 globules rouges à la 7^{me} semaine.

Utilisant la même technique, POTOSCHNIG et VERGA ont observé une nette amélioration de l'anémie précoce et une diminution des épisodes infectieux ; mais ils

signalent l'apparition d'anémie tardive hypochrome que seule une thérapeutique martiale précoce peut prévenir.

SCHULMAN a émis, à propos de ce traitement, quelques réserves : il a constaté un retard de la reprise de l'érythropoïèse à la suite des transfusions et pense que cet effet freinateur est dû à l'apport d'hémoglobine adulte. CATHIE et PICKLES, cités par SCHNEEGANS, parlent également d'un effet d'inhibition médullaire due aux transfusions.

DUCAS et SRIBER ont constaté que, laissés à eux-mêmes, les prématurés anémiques font presque tous spontanément, au plus tard vers la fin du deuxième mois, des poussées réticulocytaires annonciatrices d'une réascension de la formule sanguine. Le temps pendant lequel l'abaissement des globules rouges et de l'hémoglobine a pu agir sur l'état général ou la croissance a donc été trop court pour que son influence se manifeste. Ils limitent donc l'indication de la transfusion aux nouveau-nés dont le chiffre de globules rouges est tombé brutalement au-dessous de 2.000.000, et à ceux chez qui on n'observe pas de reprise réticulocytaire à la fin du deuxième mois. SCHULMAN pense, lui aussi, que dans la plupart des cas les transfusions ne sont pas nécessaires pour traiter l'anémie précoce. P. VERGER, J. BENTEGEAT et CHEVRET ont constaté que l'amélioration de la courbe de poids ne nécessite pas de transfusion.

Si, toutefois, une telle indication doit être posée, T. BOREAU et A.M. GUIN préconisent une autre méthode : une seule transfusion abondante et lente, qui peut être réalisée par une perfusion goutte à goutte dans une veine épicroténienne, par exemple. On diminuerait ainsi les risques inhérents à la répétition des transfusions : hépatite, sensibilisation.

De l'étude de nos dossiers, en nombre trop restreint, nous ne pouvons guère tirer de conclusions. Nous estimons cependant préférable la méthode de la transfusion abondante, à condition d'être réalisée

en perfusion lente, jamais à la seringue, et bien entendu en utilisant du sang frais isogroupe.

2- Le fer.

La thérapeutique martiale n'a pas pour but de guérir l'anémie précocce, c'est-à-dire celle de la 6me à la 8me semaine, que nous avons vue dans ce travail. Pourtant, comme de plus en plus on préconise son emploi assez rapidement, la date à laquelle il faudrait mettre en oeuvre un tel traitement correspond à celle de l'anémie précocce.

En effet, bien que théoriquement les besoins en fer du prématuré ne soient guère dépassés avant la 8me ou la 12me semaine, d'après SCHULMAN, l'administration du fer dès la fin du premier mois permet de retarder l'apparition de l'anémie, d'atteindre plus rapidement un retour de l'hémoglobine à son taux initial, et une réparation plus rapide et plus marquée de l'anémie, que chez les enfants non traités.

La voie d'introduction, la nature des sels ferriques choisis, les doses ou la durée du traitement sont celles utilisées dans le traitement de l'anémie hypochrome du nourrisson.

3- Médications adjuvantes.

DUCAS et SRIBER ont constaté que des doses importantes de vitamine B12 (1.000 gammas deux fois par semaine) ont permis des reprises érythropoïétiques plus rapides et plus intenses. Ils en ont donc donné à leurs prématurés qui présentaient une anémie intense, en l'interrompant dès que l'activité médullaire redevenait satisfaisante.

En résumé, il semble donc préférable de restreindre l'indication de la transfusion aux prématurés qui accusent une chute brutale des globules rouges, ou à ceux chez qui la reprise érythropoïétique tarde à se manifester. Par contre, il y aurait intérêt à prescrire une thérapeutique martiale assez précocement, associée ou non à de la vitamine B12, dans le but de retarder ou même d'éviter l'apparition d'une anémie hypochrome secondaire.

C O N C L U S I O N S

A côté de l'anémie simple des prématurés et de l'anémie secondaire aux exsanguino-transfusions pour incompatibilité foeto-maternelle, une place particulière revient à l'anémie observée au décours des exsanguino-transfusions pour ictère sans incompatibilité sanguine chez les prématurés. Le présent travail, qui a pour base l'étude de 12 observations de ce type, nous autorise, croyons-nous, aux conclusions suivantes :

1- Du point de vue clinique :

- L'anémie des prématurés exsanguinés pour immaturité hépatique est plus intense que celle des prématurés non exsanguinés, et l'importance de cette anémie augmente d'autant plus que le poids de naissance est plus faible et que la date du terme normal est plus éloignée. Par contre, le nombre d'exsanguino-transfusions chez un même enfant n'a pas eu de grosse influence sur la courbe des globules rouges.

- L'exsanguino-transfusion a augmenté assez considérablement la fréquence d'apparition de l'anémie, celle-ci passant de 38,67 % à 83,33 % lorsque les prématurés ont été exsanguinés.

2- Du point de vue physiopathologique :

Deux ordres de facteurs interviennent, sans doute, dans la pathogénie de cette anémie :

- Les uns sont communs à toute les créatures :
insuffisance de surface médullaire, fragilité anormale des globules rouges, durée de vie diminuée de ces mêmes globules, puis carence ferrique.

- Les autres sont propres à l'exsanguino-transfusion : durée de vie écourtée des globules rouges du donneur, soit par hyperactivité du système endotré-lial, soit par "traumatisme mécanique infligé aux hématies" (JOUVENCEAUX) ; rôle freinateur sur l'hématopoïèse, probablement en raison de l'apport d'hémoglobine adulte.

D'autre part, au cours de ce travail, nous avons constaté, comme ROSSIER l'avait déjà indiqué, une augmentation de fréquence et d'importance de l'ictère avec l'élévation du poids de naissance. Ce phénomène paradoxal n'a pas encore été éclairci.

2- Du point de vue thérapeutique :

Les transfusions représentent la principale thérapeutique. Cependant, la plupart des auteurs pensent qu'il vaut mieux les réserver aux enfants qui ont accusé une chute brutale de globules rouges (en dessous de 2.000.000 à 2.500.000) ou chez qui la reprise de l'érythropoïèse ne se fait pas à la fin du deuxième mois. Dans les autres cas, leur utilité est discutable. Il est prudent d'ordonner, dès la 6^{me}-8^{me} semaine, des sels ferriques, en y ajoutant, si on le désire, de la vitamine B12 ou des extraits hépatiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

J. MARIE

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ALLISON F.- L'ictère hyperbilirubinémique du prématuré.- Dixièmes Journées d'Etudes et d'Information sur le nouveau-né, le prématuré, le nourrisson, 1959, X, 64-65.
- 2- BALMES J., OLIVIER G.- L'anémie des prématurés.- Pédiatrie, 1957, 12, 59-65.
- 2bis- BALMES J., OLIVIER G.- L'anémie des prématurés.- Réunion Franco-catalane de Pédiatrie, Montpellier, 23-IV-1956, in Archives Françaises de Pédiatrie, 1957, 14, 516-517.
- 3- BERNARD J., INCIMAN S., HOVASSE M.- Les anémies hypoblastiques du petit enfant.- Semaine des Hôpitaux de Paris, 1951, 27, 2985-2994.
- 4- BOISSIERE H., CAGNAT R.- Les ictères par hyperbilirubinémie indirecte du nouveau-né.- La Médecine Infantile, 1966, 73, 809-821.
- 5- BOREAU T., GUIN A.M.- Les anémies au cours de la maladie hémolytique par incompatibilité foeto-maternelle.- La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1964, 40, 900-906.
- 6- CLEMENT R.- L'anémie des prématurés.- La Presse Médicale, 1955, 69, 935.

- 7- CHRISTOPHE P.- Contribution à l'étude de l'anémie ferriprive du prématuré. Son traitement par le triptonyl-fer.- Thèse, Toulouse, 1963, 60 pages.
- 8- DAVID G.- La transfusion chez le nouveau-né et le nourrisson.- La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1964, 40, 1169-1172.
- 9- DUCAS P., SRIER A.- L'anémie de l'enfant prématuré.- La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1964, 15, 907-918.
- 10- GIRAUD R., ORSINI A., LE POUILLAIN R.- L'hémoglobine du nouveau-né.- Pédiatrie, 1958, 13, 507-513.
- 11- GUIN A.M.- L'anémie secondaire dans la maladie hémolytique par incompatibilité sanguine foeto-maternelle Rh et ABO chez les enfants traités par exsanguino-transfusion.- Thèse, Paris, 1963, 37 pages.
- 12- JOSEPH R., JOB J.-Cl.- L'anémie des prématurés.- La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1951, 27, 2964-2967.
- 13- JOUVENCEAUX A., MICHAUX D.- Problèmes posés par l'incompatibilité Rh foeto-maternelle.- Masson, éd., Paris, 1961.
- 14- MACKAY H.M.M.- Early anemia of premature infants: haemoglobin level of immature babies in first half-year of life and effect during first three months of blood infections and iron therapy.- Archives of Disease in Childhood, 1935, 10, 195-203.
- 15- MICHEL A.- Etude physiopathologique et thérapeutique de l'anémie des prématurés.- Thèse, Paris,

1956, 43 pages.

- 16- MONCET D.- Les anémies du nouveau-né. Etude clinique et indications thérapeutiques.- Thèse, Paris, 1965, 43 pages.
- 17- POTOSCHNIG C., VERGA A.- La nostra esperienza nella terapia dell'anemia dell'immaturato.- Minerva Pediatrica, 1957, 9, 242-250.
- 18- REEDY M.E., SCHWARTZ S.O., PLATTNER E.B.- Anemia of premature infant; 2-year study of response to iron-medications.- The Journal of Pediatrics, 1952, 41, 25-39.
- 19- ROSSIER A., POTIRON L.- L'anémie des prématurés. Son traitement préventif par les transfusions de sang précoces, répétées.- Archives Françaises de Pédiatrie, 1952, 9, 113-139.
- 20- ROSSIER A., POTIRON L.- La transfusion sanguine chez les prématurés. Indications, organisation, technique.- Archives Françaises de Pédiatrie, 1955, 12, 261-270.
- 21- ROSSIER A.- Les ictères du prématuré.- Actualités Pédiatriques, 1961, 3, 251-264.
- 22- ROSSIER A., CALDERA R., Mme DAOUD, PIZZO P.- Ictère et prématurité.- Annales de Pédiatrie, 1966, 42, 107-118.
- 23- SCHNEEGANS E., MICHEL M., DISS M.- Etude de la régénération sanguine par la méthode d'agglutination différentielle chez les nouveau-nés traités par exsanguino-transfusion pour incompatibilité Rhésus et ABO.- Annales de Pédiatrie, 1958, 34, 2830/522 - 2835/527.

- SCHULMAN J., SMITH C.H., STERN G.S.- Studies on anemia of prematurity.- The American Journal of Diseases of Children, 1954, 88, 567-595.
- 10- SCHULMAN J.- The anemia of prematurity.- The Journal of Pediatrics, 1959, 54, 663-672.
- 20- STAVE U., HINTZ H.- On erythrocytes in newborn infants. Hematological and enzymological studies in the first year of life.- Zeitschrift für Kinderheilkunde, 1961, 86, 184-197.
- 17- VERGER P., BENTEGEAT J., CHEVRET - L'importance de l'anémie globulaire des prématurés influence-t-elle leur courbe de poids ?- Société de Pédiatrie de Bordeaux, Séance du 7 Novembre 1956, in Archives Françaises de Pédiatrie, 1957, 14, 892.
- 26- JEIPPL G.- Die Anämie der Frühgeborenen ; kritischer Ueberblick über Pathogenese und Therapie.- Wiener Klinische Wochenschrift, 1958, 70, 859-863.
-

